

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN  
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional(43) Fecha de publicación internacional  
30 de Octubre de 2003 (30.10.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
WO 03/089425 A1(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>:C07D 401/04, A61K 31/445, A61P  
37/00 // (C07D) 401/04, 235:14, 211:62)

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES02/00194

## (22) Fecha de presentación internacional:

19 de Abril de 2002 (19.04.2002)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

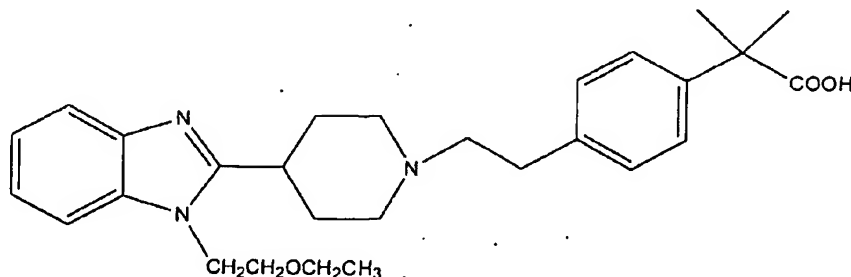
español

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo  
US): FAES FARMA, S.A. [ES/ES]; Máximo Aguirre, 14,  
E-48940 Leioa (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): ORJALES  
VENERO, Aurelio [ES/ES]; Paseo del Puerto, 24,  
E-48990 Neguri (ES). BORDELL MARTÍN, Maravillas  
[ES/ES]; Joaquín Achúcarro, 4 3ºB, E-48940 Leioa (ES).  
CANAL MORI, Gonzalo [ES/ES]; Kandelazubieta, 371ºD, E-48940 Leioa (ES). BLANCO FUENTE, Haydée  
[ES/ES]; Caja de Ahorros, 26 - 4º Int. dcha., E-48930  
Las Arenas (ES). LUCERO DE PABLO, María Luisa  
[ES/ES]; Basarrate, 26 1º izda., E-48990 Algorta (ES).  
RUBIO ROYO, Víctor [ES/ES]; Bizkerre, 30 - 1ºC,  
E-48990 Getxo (ES). MOSQUERA PESTAÑA, Ramón  
[ES/ES]; Muelle Tomás Olabarri, 2 - 2º Izda., E-48930 Las  
Arenas (ES).(74) Mandatario: CARPINTERO LOPEZ, Francisco; Her-  
rero & Asociados, S.L., Alcalá, 35, E-28014 Madrid (ES).(81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US; UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Estados designados (regional): patente ARIPO (GI, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente  
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: POLYMORPH OF ACID 4-[2-[4-[1-(2-ETHOXYETHYL)-1H-BENZIMIDAZOLE-2-IL]-1-PIPERIDINYL]ETHYL]-  
SG(A). SG(A)-DIMETHYL-BENZENEACETIC(54) Título: POLIMORFO DEL ÁCIDO 4-[2-[4-[1-(2-ETOXIETIL)-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL]-1-PIPERIDINIL]ETIL]-α,  
α-DIMETIL-BENCENOACÉTICO

(57) Abstract: The invention relates to polymorph 1 of acid 4-[2-[4-[1-(2-ethoxyethyl)-1H-benzimidazole-2-yl]-1-piperidinyl]ethyl]-α, α-dimethyl-benzeneacetic having formula (I), preparation methods thereof, pharmaceutical formulations containing polymorph 1 and the use of polymorph 1 for the treatment of allergic reactions and pathological processes mediated by histamine in mammals such as humans.

(57) Resumen: Se describe el polimorfo 1 del ácido 4-[2-[4-[1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]-1-piperidinil]etil]-α, α-dime-  
til-bencenoacético de fórmula (I), procedimientos para su preparación, formulaciones farmacéuticas conteniendo el polimorfo 1 y  
la utilización del polimorfo 1 para el tratamiento de reacciones alérgicas y de procesos patológicos mediados por la histamina en  
mamíferos, tales como el hombre.

WO 03/089425 A1

WO 03/089425 A1



patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.*

**Publicada:**

— con informe de búsqueda internacional

Polimorfo del ácido 4-[2-[4-[1-(2-etoxietil)-1H-  
bencimidazol-2-il]-1-piperidinil]etil]- $\alpha,\alpha$ -dimetil-  
bencenoacético

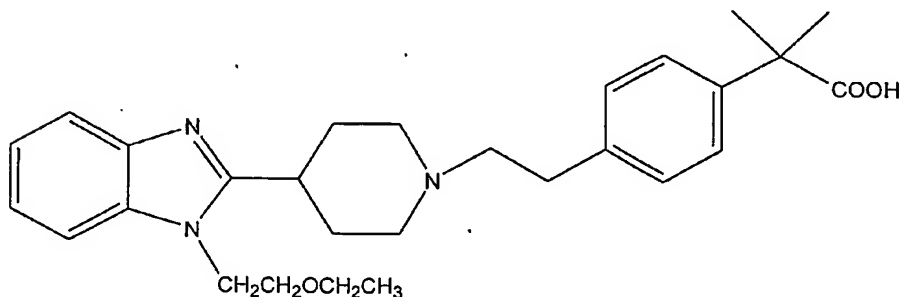
5

Campo de la invención

Esta invención se refiere a una nueva forma polimórfica  
cristalina del ácido 4-[2-[4-[1-(2-etoxietil)-1H-  
10 bencimidazol-2-il]-1-piperidinil]etil]- $\alpha,\alpha$ -dimetil-  
bencenoacético (en lo sucesivo "bilastina") de fórmula  
(I)

15

20



(I)

25

30

denominada polimorfo 1 a partir de ahora, a  
procedimientos para prepararla, a formulaciones  
farmacéuticas conteniendo el polimorfo 1 y a la  
utilización del polimorfo 1 para el tratamiento de  
reacciones alérgicas y de procesos patológicos mediados  
por la histamina en mamíferos, tales como el hombre.

Antecedentes de la invención

En la patente estadounidense número 5.877.187 se reivindica la bilastina, que posee propiedades antihistamínicas junto con ausencia de propiedades sedativas y de efectos cardiovasculares. En esta patente también se reivindica un procedimiento de preparación de la bilastina y su empleo para el tratamiento de reacciones alérgicas en mamíferos, pero no se reivindica o sugiere la posible existencia de diferentes formas polimórficas de la misma.

Para la preparación de formulaciones farmacéuticas conteniendo bilastina, para su administración a mamíferos y en particular al hombre, de acuerdo con los precisos requisitos internacionales de las autoridades sanitarias, es necesario fabricar la bilastina en la forma cristalina más estable posible, especialmente en una forma que posea propiedades físicas constantes.

#### Resumen de la invención

Hemos descubierto que la bilastina puede existir en tres formas polimórficas cristalinas diferentes, cada una de ellas con diferentes propiedades físicas.

Esta invención se refiere a la forma cristalina pura del polimorfo 1 de la bilastina, caracterizada mediante su análisis cristalográfico de rayos-X, con parámetros del cristal que son aproximadamente iguales a los siguientes:

---

Sistema cristalográfico	Monoclínico
-------------------------	-------------

Grupo espacial	P2(1)/c
----------------	---------

Tamaño del cristal	0,56 x 0,45 x 0,24 mm
--------------------	-----------------------

Dimensión de la celda       $a=23,38$  (5) Å angstrom)  $\alpha=90^\circ$   
                                   $b=8,829$  (17) Å                       $\beta=90^\circ$   
                                   $c=12,59$  (2) Å                       $\gamma=90^\circ$

5      Volumen                       $2600 \text{ Å}^3$

Z, Densidad calculada      4,       $1,184 \text{ mg/m}^3$

10      El polimorfo cristalino 1 de la bilastina se caracteriza además por su espectro de absorción infrarrojo en pastilla de bromuro potásico, que posee las siguientes bandas de absorción características, expresadas en centímetros recíprocos:

15

3430 (f)\*; 3057 (d)\*; 2970 (f); 2929(f); 2883(m)\*;  
 2857(m); 2797(d); 1667 (m); 1614 (m); 1567 (d); 1509 (f);  
 1481 (m); 1459 (mf)\*; 1431 (m); 1378 (d); 1346 (m); 1326  
 (m); 1288 (d); 1254 (m); 1199 (d); 1157 (d); 1121 (mf);  
 20      1045 (d); 1020 (d); 1010 (d); 991 (d); 973 (d); 945 (d);  
 829 (d); 742 (f); 723 (d); 630 (d), \*significando  
 (d)=intensidad débil, (m)= intensidad media, (f)=  
 intensidad fuerte, (mf) intensidad muy fuerte. La figura  
 1 representa el espectro infrarrojo del polimorfo  
 25      cristalino 1 de la bilastina en pastilla de bromuro  
 potásico registrado en un espectrofotómetro de  
 transformada de Fourier Perkin Elmer Spectrum One.

#### Breve descripción de las figuras

30

La Fig.1 es un espectro característico de absorción infrarroja en bromuro potásico del polimorfo 1. (Eje vertical: Transmisión (%); Eje horizontal: Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )).

La Fig.2 es un espectro característico de absorción infrarroja en bromuro potásico del polimorfo 2. (Eje vertical: Transmisión (%); Eje horizontal: Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )).

La Fig.3 es un espectro característico de absorción infrarroja en bromuro potásico del polimorfo 3. (Eje vertical: Transmisión (%); Eje horizontal: Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )).

#### Descripción detallada de la invención

Hemos descubierto que la bilastina puede existir en tres formas polimórficas claramente diferentes designadas como polimorfo 1, polimorfo 2 y polimorfo 3.

El procedimiento descrito en la patente estadounidense número 5.877.187 conduce a una mezcla de los polimorfos 2 y 3. Hemos descubierto condiciones experimentales y disolventes específicos para producir formas polimórficas claramente diferentes de bilastina. El polimorfo cristalino 1 de bilastina puro se prepara de acuerdo con procedimientos de esta invención. Las formas polimórficas 1 y 2 son estables. El polimorfo 3 no es muy estable y es difícil de obtener en forma pura. Tanto el polimorfo 2 como el polimorfo 3 se convierten en el polimorfo 1 por procedimientos de esta invención.

El polimorfo 1 de la bilastina tiene un punto de fusión de  $200,3^{\circ}\text{C}$ . El polimorfo 2 tiene un punto de fusión de  $205,2^{\circ}\text{C}$ . El polimorfo 3 tiene un punto de fusión de  $197,0^{\circ}\text{C}$ .

La forma polimórfica cristalina 1 de la bilastina se caracteriza además por su espectro infrarrojo de

absorción en bromuro potásico que tiene las siguientes bandas de absorción características, expresadas en centímetros recíprocos:

5 3430 (f)\*; 3057 (d)\*; 2970 (f); 2929(f); 2883(m)\*;  
2857(m); 2797(d); 1667 (m); 1614 (m); 1567 (d); 1509 (f);  
1481 (m); 1459 (mf)\*; 1431 (m); 1378 (d); 1346 (m); 1326  
10 (m); 1288 (d); 1254 (m); 1199 (d); 1157 (d); 1121 (mf);  
1045 (d); 1020 (d); 1010 (d); 991 (d); 973 (d); 945 (d);  
829 (d); 742 (f); 723 (d); 630 (d), \* significando  
15 (d)=intensidad débil, (m)= intensidad media, (f)=  
intensidad fuerte, (mf) intensidad muy fuerte. La figura  
1 representa el espectro infrarrojo del polimorfo  
cristalino 1 de la bilastina en bromuro potásico  
registrado en un espectrofotómetro de transformada de  
Fourier Perkin Elmer Spectrum One.

La forma polimórfica cristalina 2 de la bilastina se  
caracteriza además por su espectro infrarrojo de  
20 absorción en bromuro potásico que tiene las siguientes  
bandas de absorción características, expresadas en  
centímetros recíprocos;

25 3429 (f)\*; 3053 (d)\*; 2970(f)\*; 2932(f); 2868 (f); 2804  
(d); 1699 (m); 1614 (m)\*; 1567 (m); 1508 (f); 1461 (mf)\*;  
1381 (m); 1351 (f); 1331 (m); 1255 (m); 1201 (d); 1156  
(m); 1121 (mf); 1048 (d); 995 (d); 823 (d); 767 (d); 744  
(f); 724 (d); 630 (d), \* significando (d)=intensidad  
30 débil, (m)= intensidad media, (f)= intensidad fuerte,  
(mf) intensidad muy fuerte. La figura 2 representa el  
espectro infrarrojo del polimorfo cristalino 2 de la  
bilastina en bromuro potásico registrado en un  
espectrofotómetro de transformada de Fourier Perkin Elmer  
Spectrum One.

35

La forma polimórfica cristalina 3 de la bilastina se caracteriza además por su espectro infrarrojo de absorción en bromuro potásico que tiene las siguientes bandas de absorción características, expresadas en centímetros recíprocos:

3430 (f)\*; 3053 (d)\*; 2970 (f); 2932(f); 2868 (f); 2804 (d); 1921 (d); 1708 (m)\*; 1614 (m); 1568 (m); 1508 (f); 1461 (mf)\*; 1380 (m); 1351 (m); 1330 (m); 1271 (m); 1255 (m); 1201 (d); 1156 (m); 1121 (mf); 1048 (d); 995 (d); 823 (m); 767 (d); 744 (f); 724(d); 630 (d); significando (d)=intensidad débil, (m)= intensidad media, (f)= intensidad fuerte, (mf) intensidad muy fuerte. La figura 3 representa el espectro infrarrojo del polimorfo cristalino 3 de la bilastina en bromuro potásico registrado en un espectrofotómetro de transformada de Fourier Perkin Elmer Spectrum One.

Hemos descubierto que, en condiciones experimentales específicas, la mezcla de las formas polimórficas 2 y 3, obtenidas de acuerdo con la patente estadounidense número 5.877.187, sorprendentemente se transforman en el polimorfo 1. También hemos descubierto que el polimorfo 1 de la bilastina es muy estable y no se transforma en ninguno de los otros polimorfos 2 y 3. Asimismo, en las mismas condiciones experimentales la forma polimórfica 2 pura de bilastina sorprendentemente se transforma en la forma polimórfica 1 pura. La forma polimórfica 3, que es la más inestable, experimenta la misma transformación en las mismas condiciones.

El polimorfo 1 de la bilastina es un polimorfo muy estable a temperatura ambiente y por lo tanto muy útil como principio activo de un preparado farmacéutico. El



polimorfo 1 es también estable cuando se almacena a temperaturas superiores a la ambiente.

La forma polimórfica cristalina 1 de la bilastina se caracteriza por los siguientes datos de su análisis cristalográfico de rayos-X como monocristal, con parámetros del cristal que son aproximadamente iguales a los siguientes:

---

Sistema cristalográfico	Monoclínico
Grupo espacial	P2(1)/c
Tamaño del cristal	0,56 x 0,45 x 0,24 mm
Dimensión de la célula	a=23.38 (5) Å (angstrom) $\alpha=90^\circ$ b=8.829(17) Å $\beta=90^\circ$ c=12.59(2) Å $\gamma=90^\circ$
Volumen	2600 Å <sup>3</sup>
Z, Densidad calculada	4, 1,184 mg/m <sup>3</sup>

Durante el desarrollo del polimorfo 1 de la bilastina para preparados farmacéuticos, elaborados de conformidad con las normativas de correcta fabricación, hemos descubierto que la cristalización de bilastina (preparada según lo descrito en la patente estadounidense número 5.877.187) de alcoholes de cadena corta, preferentemente alcohol isopropílico y n-butanol o sus mezclas, conduce a la obtención de la forma polimórfica 1 pura de bilastina con alto rendimiento. La cristalización de acetona,

5 dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo y tetrahidrofurano o sus mezclas conduce también al polimorfo 1, aunque con rendimientos más bajos, por lo que se prefiere utilizar los disolventes mencionados en primer lugar.

10 El espectro infrarrojo del polimorfo 1 de la bilastina en bromuro potásico se caracteriza por las siguientes bandas, ausentes en los polimorfos 2 y 3:

	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
15	3057
	2929
	2883
	2857
	2797
20	1667
	1481
	1431
	1346
	1326
25	1288
	973
	945
	829

30

En la figura 1 se muestra el espectro infrarrojo completo del polimorfo 1 de la bilastina en bromuro potásico, registrado con un espectrofotómetro infrarrojo de transformada de Fourier Perkin Elmer Spectrum One.

35

### Preparados farmacéuticos

Los preparados farmacéuticos de la presente invención pueden contener además de una cantidad efectiva como antialérgico o como antihistamínico del polimorfo 1 de la bilastina como principio activo, diversos excipientes farmacéuticamente aceptables, que pueden ser sólidos y líquidos. Los preparados farmacéuticos sólidos comprenden polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Un excipiente sólido puede ser una o varias sustancias que actúen como diluyentes, agentes aromatizantes, aglutinantes o desintegrantes, y un material de encapsulación. Los polvos y comprimidos contienen preferentemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 20 por ciento del principio activo. Excipientes sólidos apropiados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, ceras de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparados" incluye la formulación del principio activo con un excipiente para encapsulación, para dar una cápsula en la que el principio activo (con y sin otros excipientes) está rodeado con el excipiente por un material de encapsulación. Comprimidos, polvos, sellos y cápsulas pueden ser utilizados como formas apropiadas para administración oral. El principio activo también puede ser incorporado a una goma de mascar, que puede contener también edulcorantes, saborizantes y colorantes, según convenga.

Para preparar supositorios, una sustancia de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, es fundida y en ella se dispersa homogéneamente con agitación el principio

activo. La masa homogénea fundida se vierte en moldes apropiados, dejándola enfriar hasta que solidifique.

5 Las preparaciones en forma líquida incluyen suspensiones, soluciones y emulsiones. Como ejemplo puede mencionarse que las suspensiones acuosas pueden hacerse dispersando el principio activo finamente dividido en agua con  
10 agentes de suspensión. Las soluciones acuosas pueden prepararse poniendo el principio activo en agua y añadiendo colorantes apropiados, aromas, agentes estabilizantes, edulcorantes, solubilizantes y espesantes, según convenga.

15 También se contemplan los preparados tópicos útiles para administración nasal, oftálmica y dérmica. Las formulaciones apropiadas para administración nasal pueden ser soluciones o suspensiones. Las formulaciones oftálmicas pueden ser soluciones, suspensiones y pomadas. Las formulaciones dérmicas pueden ser soluciones,  
20 suspensiones, pomadas y cremas. Las pomadas generalmente contienen excipientes lipofílicos tales como aceite mineral o vaselina. Las soluciones para administración oftálmica pueden contener cloruro sódico, ácido y/o base para ajustar el pH, así como agua purificada y  
25 conservantes.

Asimismo se contempla una composición para cesión transdérmica, consistente en una cantidad terapéuticamente efectiva del principio activo  
30 incorporada a un excipiente consistente en un líquido, un gel, una matriz sólida o un adhesivo sensible a la presión, para ser cedida mediante un dispositivo de administración transdérmica.

5 La cantidad antialérgica o antihistamínica efectiva del polimorfo 1 de la bilastina para administración tópica varía entre 0,1 y 5% del peso total de la composición farmacéutica. La cantidad preferida va del 0,1 al 2% del peso total de la composición farmacéutica.

10 La cantidad antialérgica o antihistamínica efectiva del polimorfo 1 de la bilastina para administración oral varía de 1 a 50 mg/día, con preferencia aproximadamente de 2 a 20 mg/día en dosis única o fraccionadas.

15 El polimorfo 1 de la bilastina posee propiedades antihistamínicas que han sido evidenciadas en modelos farmacológicos experimentales, tales como la prevención de la letalidad inducida por histamina en el cobaya y el antagonismo frente al incremento de la permeabilidad capilar cutánea inducido por histamina en la rata.

20 Los siguientes ejemplos ilustran pero no limitan el alcance de la presente invención.

#### EJEMPLO 1

25 Preparación del polimorfo 1 de la bilastina.

30 Disolver bilastina (ver la patente estadounidense número 5.877.187) en alcohol isopropílico calentando a reflujo durante aproximadamente 15-20 minutos bajo nitrógeno con agitación. Enfriar la solución a 50°C a lo largo de 6 horas y cesar la agitación. Dejar que la solución alcance la temperatura ambiente y entonces agitar nuevamente durante 3 horas, filtrar y lavar con alcohol isopropílico frío. Secar el sólido en una estufa de vacío a 35-40°C  
35 hasta peso constante.

## EJEMPLO 2

Preparación del polimorfo 1 de la bilastina.

5 Calentar una suspensión de bilastina (véase la patente  
estadounidense número 5.877.187) en n-butanol y refluir  
durante 3 horas bajo nitrógeno con agitación. Dejar que  
la solución se vaya enfriando mientras se agita, filtrar  
10 el sólido y secarlo en una estufa de vacío a 35-40°C  
hasta peso constante.

## EJEMPLO 3

Preparación del polimorfo 1 de la bilastina.

15 Tratar con acetona caliente una mezcla de polimorfos 2 y  
3 de la bilastina durante varias horas. Dejar que la  
mezcla se enfríe hasta temperatura ambiente y filtrar el  
sólido. Secarlo hasta peso constante.

20

## EJEMPLO 4

Preparación del polimorfo 1 de la bilastina.

25 Disolver el polimorfo 3 de la bilastina en alcohol  
isopropílico calentando a reflujo y agitando durante  
aproximadamente 15-20 minutos bajo nitrógeno. Dejar que  
la solución alcance la temperatura ambiente manteniendo  
la agitación, filtrar y lavar con isopropanol frío. Secar  
30 el sólido en una estufa de vacío a 35-40°C hasta peso  
constante.

## EJEMPLO 5

35 Preparación del polimorfo 1 de la bilastina.

5 Disolver el polimorfo 2 de la bilastina en n-butanol calentando a reflujo con agitación durante aproximadamente 3 horas. Dejar que la solución alcance la temperatura ambiente manteniendo la agitación, filtrar y escurrir. Secar el sólido en una estufa de vacío a 35-40°C hasta peso constante.

## Reivindicaciones

- 5 1. Polimorfo 1 de la bilastina caracterizado mediante su análisis cristalográfico de rayos-X, con parámetros de cristal que son aproximadamente iguales a los siguientes:

---

	Sistema cristalográfico	Monoclínico
	Grupo espacial	P2(1)/c
10	Tamaño del cristal	0,56 x 0,45 x 0,24 mm
	Dimensión de la celda	a=23,38 (5) Å (angstrom) $\alpha=90^\circ$ b=8,829(17) Å $\beta=90^\circ$ c=12,59(2) Å $\gamma=90^\circ$
	Volumen	2600(8) Å <sup>3</sup>
15	Z, Densidad calculada	4, 1,184 mg/m <sup>3</sup>

- 20 2. Polimorfo 1 de la bilastina según la reivindicación 1, caracterizado porque posee un espectro de infrarrojo en bromuro potásico que presenta las siguientes bandas:

---

Número de onda (cm <sup>-1</sup> )	
25	3057
	2929
	2883
	2857
	2797
	1666
30	1481
	1431
	1346
	1346
	1326



1288

1020

973

945

829

5

- 
- 10 3. Polimorfo 1 de la bilastina según la reivindicación 1, caracterizado porque posee un espectro de infrarrojo en bromuro potásico como el que se muestra en la figura 1.
- 15 4. Procedimiento para preparar el polimorfo 1 de la bilastina según las reivindicaciones 1, 2 y 3 consistente en calentar la bilastina obtenida de acuerdo con la patente estadounidense número 5.877.187 en un disolvente seleccionado entre alcoholes de cadena corta, preferentemente alcohol isopropílico y n-butanol, acetona
- 20 y sus mezclas.
- 25 5. Procedimiento para preparar el polimorfo 1 de la bilastina según las reivindicaciones 1, 2 y 3 consistente en calentar los polimorfos 2 y 3 de la bilastina, o sus mezclas, en un disolvente seleccionado entre alcoholes de cadena corta, preferentemente alcohol isopropílico y n-butanol, acetona y sus mezclas.
- 30 6. Polimorfo 1 de la bilastina según la reivindicación 1 para uso como antihistamínico y antialérgico.
7. Polimorfo 1 de la bilastina según la reivindicación 2 para uso como antihistamínico y antialérgico.

8. Polimorfo 1 de la bilastina según la reivindicación 3 para uso como antihistamínico y antialérgico.

5 9. Un preparado farmacéutico consistente en una cantidad efectiva de polimorfo 1 de la bilastina según la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 10. Un preparado farmacéutico consistente en una cantidad efectiva de polimorfo 1 de la bilastina según la reivindicación 2 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 11. Un preparado farmacéutico consistente en una cantidad efectiva de polimorfo 1 de la bilastina según la reivindicación 3 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 12. Uso del polimorfo 1 de la bilastina según la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las reacciones alérgicas y de procesos patológicos mediados por la histamina.

25 13. Uso del polimorfo 1 de la bilastina según la reivindicación 2 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las reacciones alérgicas y de procesos patológicos mediados por la histamina.

30 14. Uso del polimorfo 1 de la bilastina según la reivindicación 3 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las reacciones alérgicas y de procesos patológicos mediados por la histamina.

35

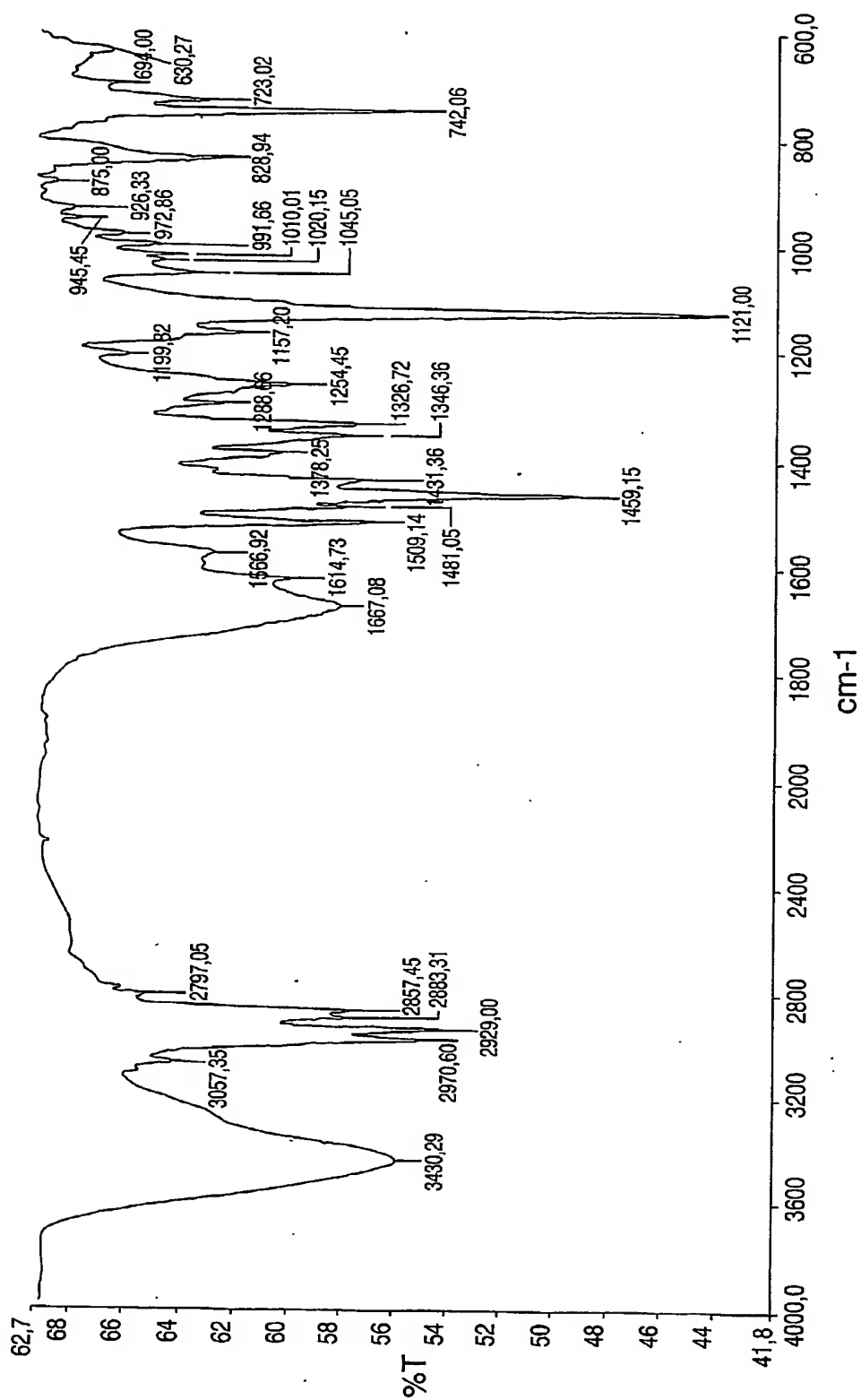


FIG.1

2/3

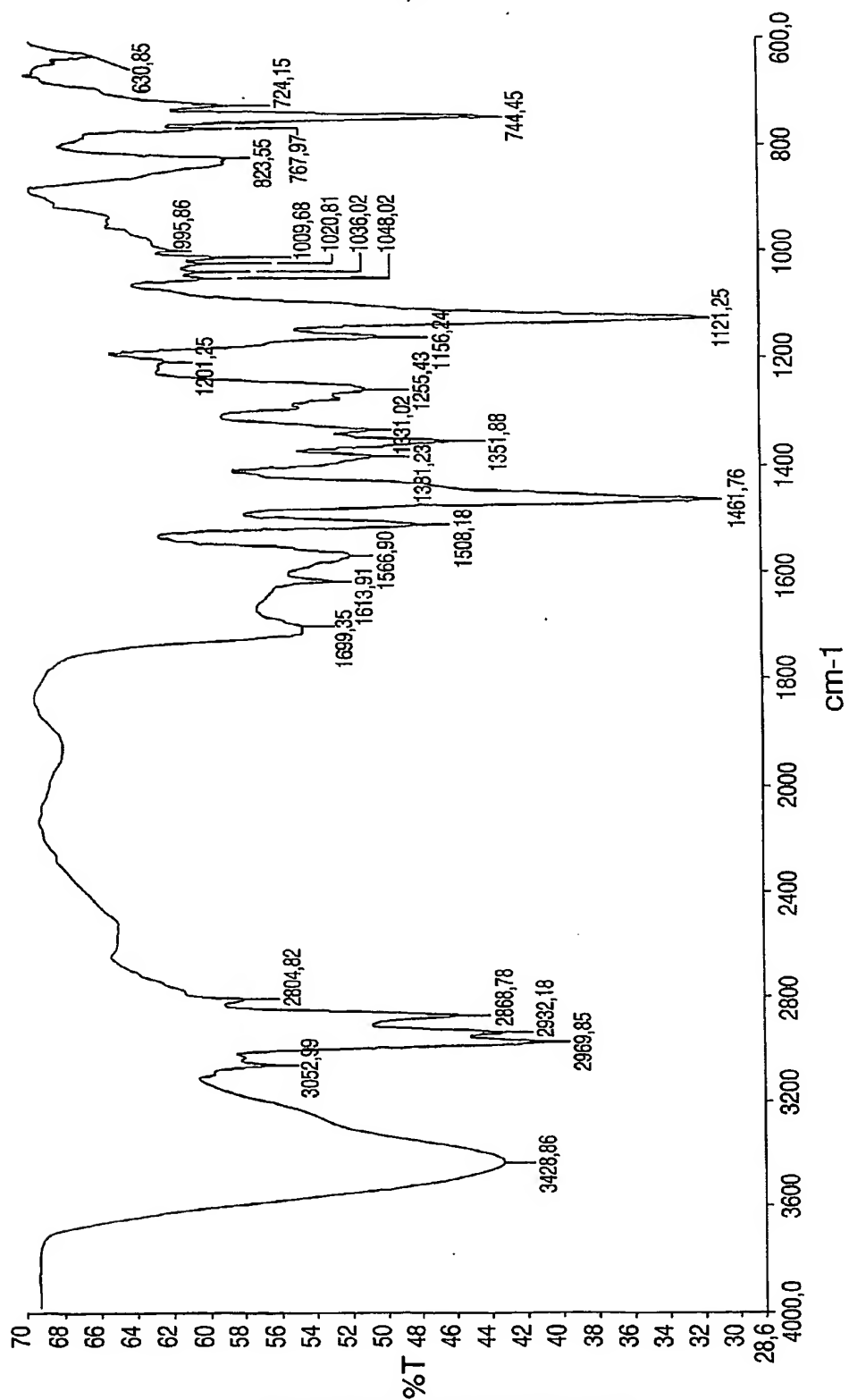


FIG. 2

HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

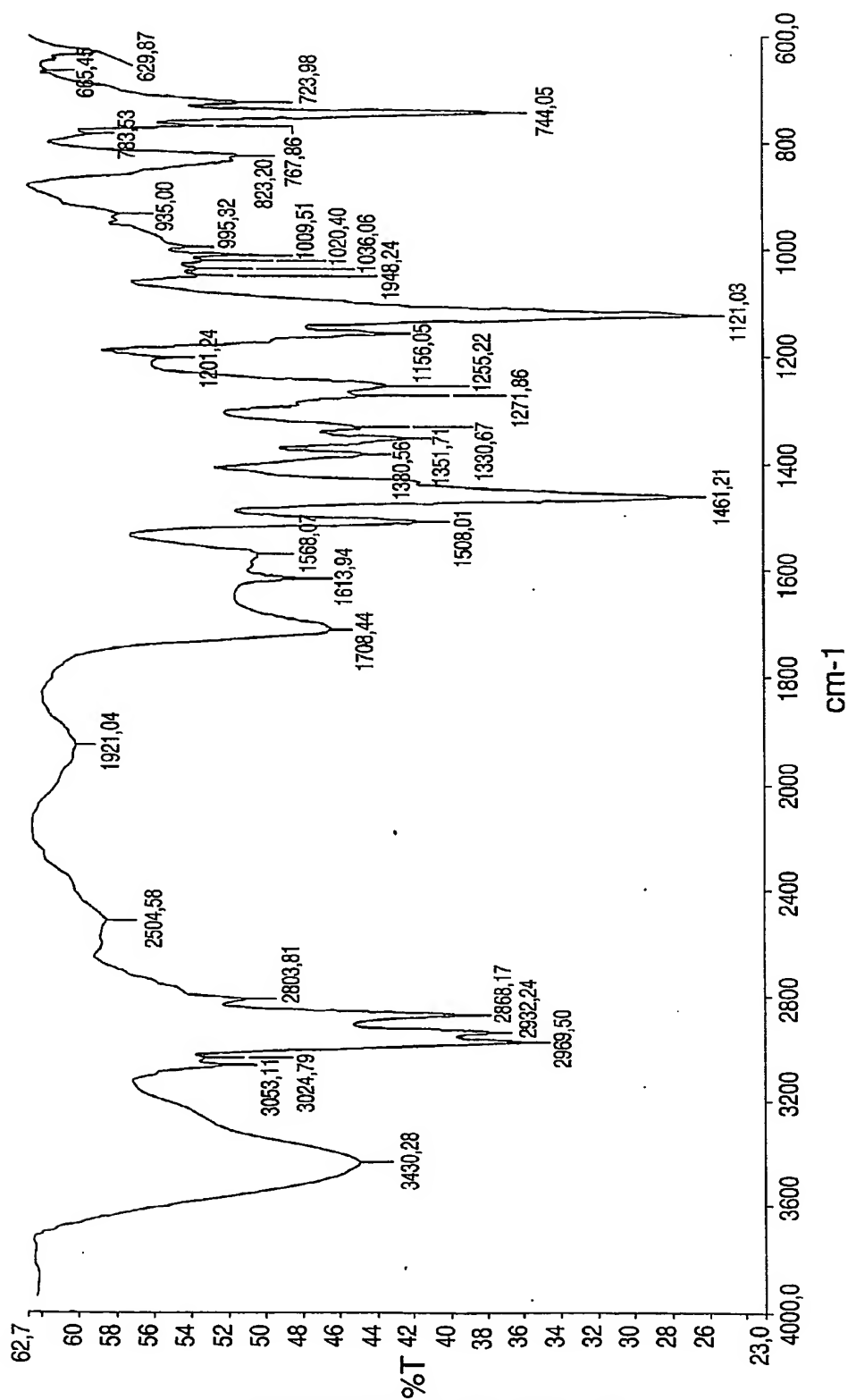


FIG.3

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°  
PCT/ES 02/00194

<b>A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD</b> CIP <sup>7</sup> C07D 401/04, A61K 31/445, A61P 37/00 // (C07D 401/04, C07D 235:14, C07D 211:62) De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.		
<b>B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA</b> Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación) CIP <sup>7</sup> Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados) REGISTRY, HCAPLUS, EPODOC, WPI, CIBEPAT, MEDLINE		
<b>C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES</b>		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	EP 818454 A (FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUÍMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A. (FAES)) 14.01.1998. Todo el documento.	1-14
A	BERRUETA, L.A. y col. Matrix solid-phase dispersion technique for the determination of a new antiallergic drug, bilastine, in rat faeces. Journal of Chromatography B. 2001, Vol. 760, N° 1, páginas 185-190, ISSN 0378-4347.	1
<input type="checkbox"/> En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos. Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo		
* Categorías especiales de documentos citados: "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. "E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. "L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada). "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio. "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. "T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención. "X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. "Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia. "&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.		
Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 17.10.2002		Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 31 OCT 2002 31. 10. 02
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M. C/ Panamá 1, 28071 Madrid, España n° de fax +34 91 3495304		Funcionario autorizado E. ALBARRAN n° de teléfono + 34 91 349 5595

**INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**  
 Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 02/00194

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 818454 A	14.01.1998	ES 2124167 A	16.10.1999
		US 5877187 A	02.03.1999
		CA 2206754 A	04.12.1997
		JP 10059961 A	03.03.1998
		RU 21821150 C	10.05.2002
		TW 438794 B	07.06.2001
		TR 9700464 A	21.12.1997
		HU 9700997 A	28.09.1999
		CN 1176964 A	25.03.1998
		HR 970307 A	30.04.1998
		CZ 9701723 A	17.12.1997
		PL 320358 A	08.12.1997
		NO 972525 A	05.12.1997
		AU 2467297 A	11.12.1997

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**